

(51) Internationale Patentklassifikation: C09B 61/00, A23L 1/275	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/66665 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. November 2000 (09.11.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03467 (22) Internationales Anmeldedatum: 17. April 2000 (17.04.00) (30) Prioritätsdaten: 199 19 751.2 29. April 1999 (29.04.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESellschaft [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AUWETER, Helmut [DE/DE]; Lessingstrasse 35, D-67117 Limburgerhof (DE). BOHN, Heribert [DE/DE]; Jakob-Ries-Strasse 10, D-67319 Wattenheim (DE). LÜDDECKE, Erik [DE/DE]; Thomas-Mann-Strasse 27, D-67112 Mutterstadt (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESellschaft; D-67056 Ludwigshafen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: STABLE, AQUEOUS DISPERSIONS AND STABLE, WATER-DISPERSIBLE DRY POWDERS OF XANTHOPHYLLS, AND PRODUCTION AND USE OF THE SAME		
(54) Bezeichnung: STABILE, WASSRIGE DISPERSIONEN UND STABILE, WASSERDISPERGIERBARE TROCKENPULVER VON XANTHOPHYLLEN, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG		
(57) Abstract The invention relates to the production of a stable, aqueous dispersion or of a stable water-dispersible dry powder of xanthophylls chosen from a group consisting of astaxanthin, lutein and zeaxanthin, by a) dissolving one or more of the aforementioned xanthophylls in a water-miscible, organic solvent or a mixture of water and a water-miscible, organic solvent at temperatures greater than 30 °C; b) mixing this solution with an aqueous solution of a protective colloid, the solvent components being converted to the aqueous phase and the hydrophobic phase of the xanthophyll being produced in the form of a nanodisperse phase c) and optionally, converting the resulting dispersion into a water-dispersible dry powder by separating off the solvent and the water and drying, optionally in the presence of a coating material. The invention is characterised in that the protective colloid used in step b) of the method is casein or a caseinate.		
(57) Zusammenfassung Herstellung einer stabilen, wässrigen dispersion oder eines stabilen wasserdispergierbaren Trockenpulvers von Xanthophyllen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Lutein und Zeaxanthin, durch a) Lösen eines oder mehrerer der oben genannten Xanthophylle in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen grösser 30 °C, b) Mischen dieser Lösung mit einer wässrigen Lösung eines Schutzkolloids, wobei die Lösungsmittelkomponente in die wässrige Phase überführt wird und die hydrophobe Phase des Xanthophylls als nanodisperse Phase entsteht; c) und gegebenenfalls Überführung der gebildeten Dispersion in ein wasserdispergierbares Trockenpulver durch Abtrennung des Lösungsmittels und des Wassers und Trocknung, gegebenenfalls in Gegenwart eines Überzugsmaterials, dadurch gekennzeichnet, dass man als Schutzkolloid im Verfahrensschritt b) Casein oder ein Caseinat verwendet.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Stabile, wäßrige Dispersionen und stabile, wasserdispergierbare Trockenpulver von Xanthophyllen, deren Herstellung und Verwendung

5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft stabile, wäßrige Dispersionen und stabile, wasserdispergierbare Trockenpulver von Xanthophyllen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Lutein und Zeaxanthin,

10 deren Herstellung und Verwendung.

Die Stoffklasse der Carotinoide klassifiziert man in zwei Hauptgruppen, die Carotine und die Xanthophylle. Im Unterschied zu den Carotinen, bei denen es sich um reine Polyen-Kohlenwasserstoffe

15 handelt, wie beispielsweise β -Carotin oder Lycopin, kommen in den Xanthophyllen noch Sauerstoff-Funktionen wie Hydroxy-, Epoxy- und/oder Oxogruppen vor. Typische Vertreter dieser Gruppe sind u.a. Astaxanthin, Lutein und Zeaxanthin.

20 Xanthophylle sind in der Natur weit verbreitet und kommen u.a. im Mais (Zeaxanthin), in grünen Bohnen (Lutein), in Paprika (Capsanthin), in Eidottern (Lutein) sowie in Krebsen und Lachsen (Astaxanthin) vor, wobei sie diesen Nahrungsmitteln ihre charakteristische Färbung verleihen.

25

Diese sowohl technisch herstellbaren als auch aus natürlichen Quellen isolierbaren Polyene stellen für die Lebens- und Futtermittelindustrie und für den pharmazeutischen Bereich wichtige Farbkörper dar und sind, wie im Falle von Astaxanthin, Wirkstoffe

30 mit Provitamin-A Aktivität.

Alle Xanthophylle sind in Wasser unlöslich, während in Fetten und Ölen eine jedoch nur geringe Löslichkeit gefunden wird. Diese begrenzte Löslichkeit sowie die hohe Oxidationsempfindlichkeit

35 stehen einer direkten Anwendung der relativ grobkörnigen bei der Synthese erhaltenen Produkte in der Einfärbung von Lebens- und Futtermitteln entgegen, da die Substanzen in grobkristalliner Form nur schlechte Färbungsergebnisse liefern. Diese für die praktische Verwendung der Xanthophylle nachteiligen Effekte

40 wirken sich insbesondere im wäßrigen Medium aus.

Nur durch gezielt hergestellte Formulierungen, in denen die Wirkstoffe in fein verteilter Form und gegebenenfalls durch Schutzkolloide oxidationsgeschützt vorliegen, lassen sich bei der

45 direkten Einfärbung von Lebensmitteln verbesserte Farbausbeuten erzielen. Außerdem führen diese in Futtermitteln verwendeten Formulierungen zu einer höheren Bioverfügbarkeit der Xanthophylle

und damit in Kontakt zu besseren Färbungseffekten z.B. bei der Eidotter- oder Fischpigmentierung.

Zur Verbesserung der Farbausbeuten und zur Erhöhung der Resorbierbarkeit bzw. Bioverfügbarkeit sind verschiedene Verfahren beschrieben worden, die alle das Ziel haben, die Kristallitgröße der Wirkstoffe zu verkleinern und auf einen Teilchengrößenbereich von kleiner 10 µm zu bringen.

- 10 Zahlreiche Methoden, u.a. beschrieben in Chimia 21, 329 (1967), WO 91/06292 sowie in WO 94/19411, bedienen sich dabei der Vermahlung von Carotinoiden mittels einer Kolloidmühle und erzielen damit Partikelgrößen von 2 bis 10 µm.
- 15 Daneben existieren eine Reihe von kombinierten Emulgier-/Sprühtrocknungsverfahren, wie sie z.B. in DE-A-12 11 911 oder in EP-A-0 410 236 beschrieben sind.

- Gemäß der europäischen Patentschrift EP-B-0 065 193 erfolgt
- 20 die Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen β -Carotinpräparaten dadurch, daß man β -Carotin in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 50°C und 200°C, gegebenenfalls unter erhöhtem Druck, innerhalb einer Zeit von weniger als 10 Sekunden löst. Aus der
- 25 erhaltenen molekulardispersen Lösung wird das β -Carotin durch sofortiges schnelles Mischen mit einer wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C ausgefällt. Man erhält so ein kolloid-disperses β -Carotin-Hydrosol mit orange-gelber Farbnuance. Anschließende Sprühtrocknung der
- 30 Dispersion liefert ein freifließendes Trockenpulver, das sich in Wasser unter Bildung einer klaren, gelborange gefärbten Dispersion löst.

- Bei den nach EP-B-0 065 193 hergestellten nanopartikulären
- 35 Wirkstoffdispersionen von Xanthophyllen sind jedoch folgende Phänomene zu beobachten.

- Die wäßrigen, Xanthophyll-haltigen Wirkstoffdispersionen sind häufig, insbesondere bei der Aufkonzentration, kolloidal
- 40 instabil. Durch Ausflockungen der Wirkstoffpartikel, die dabei teilweise sedimentieren, teilweise aufrahmen, ist eine weitere Überführung der Dispersion in ein Trockenpulver nicht mehr möglich.

- 45 Bei Xanthophyllen mit Carbonyl-Funktionen kann außerdem die als alleiniges Schutzkolloid eingesetzte Gelatine vernetzen, so daß ein Gel entsteht, das nicht mehr redispergierbar ist und das

ebenfalls nicht weiter in ein Trockenpulver überführt werden kann.

Somit können die hohen Anforderungen an Xanthophyll-haltigen Formulierungen bezüglich Farbwirkung und Bioverfügbarkeit aufgrund der geschilderten Problematik mit dem o.g. Verfahren nicht immer erfüllt werden.

Wie in WO 98/26008 beschrieben, läßt sich durch Verwendung eines Gemisches aus niedermolekularen und hochmolekularen Schutzkolloiden die Redispergierbarkeit der Xanthophyll-haltigen Trockenpulver verbessern.

Es bestand daher die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung einer stabilen, wässrigen Dispersion von Xanthophyllen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Lutein und Zeaxanthin vorzuschlagen. Ferner sollten stabile, pulverförmige Zubereitungen der o.g. Xanthophylle zur Verfügung gestellt werden, mit denen eine gute Farbwirkung und zudem eine hohe Bioverfügbarkeit erzielt werden können.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst mit einem Verfahren zur Herstellung einer stabilen, wässrigen Dispersion oder eines stabilen wasserdispergierbaren Trockenpulvers von Xanthophyllen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Lutein und Zeaxanthin durch

- a) Lösen eines oder mehrerer der Xanthophylle, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Lutein und Zeaxanthin, in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen größer 30°C,
 - b) Mischen dieser Lösung mit einer wässrigen Lösung eines Schutzkolloids, wobei die Lösungsmittelkomponente in die wässrige Phase überführt wird und die hydrophobe Phase des Xanthophylls als nanodisperse Phase entsteht
 - c) und gegebenenfalls Überführung der gebildeten Dispersion in ein wasserdispergierbares Trockenpulvers durch Abtrennung des Lösungsmittels und des Wassers und Trocknung, gegebenenfalls in Gegenwart eines Überzugsmaterials,
- dadurch gekennzeichnet, daß man als Schutzkolloid im Verfahrensschritt b) Casein oder ein Caseinat verwendet.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung erfolgt in der Regel so, daß man mindestens eines der o.g. Xanthophylle, gegebenenfalls zusammen mit einem eßbaren Öl, in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen größer 5 30°C, vorzugsweise zwischen 50°C und 240°C, insbesondere 100°C bis 200°C, besonders bevorzugt 140°C bis 180°C, gegebenenfalls unter Druck, löst.

Da die Einwirkung hoher Temperaturen den gewünschten hohen all-
10 trans Isomerenanteil herabsetzen kann, löst man das/die Xanthophyll(e) möglichst rasch, beispielsweise im Sekundenbereich, z.B. in 0,1 bis 10 Sekunden, besonders bevorzugt in weniger als 1 Sekunde. Zur raschen Herstellung der molekulardispersen Lösung kann die Anwendung von erhöhtem Druck, z.B. im Bereich von 20 bar
15 bis 80 bar, vorzugsweise 30 bis 60 bar, vorteilhaft sein.

Die so erhaltene molekulardisperse Lösung versetzt man unmittelbar anschließend mit der gegebenenfalls gekühlten wäßrigen Lösung des Caseins oder Caseinats bevorzugt in der Weise, daß sich eine
20 Mischungstemperatur von etwa 35°C bis 80°C einstellt.

Dabei wird die Lösungsmittelkomponente in die wäßrige Phase überführt und die hydrophobe Phase des/der Xanthophyll(e) entsteht als nanodisperse Phase.

25

Hinsichtlich einer näheren Verfahrens- und Apparatebeschreibung wird an dieser Stelle ausdrücklich auf EP-B-0 065 193 Bezug genommen.

30 Als Schutzkolloide werden nieder- und/oder hochmolekulares Kasein oder Caseinat oder Mischungen davon verwendet. Bevorzugt verwendet man Na-Caseinat mit einem Molekulargewicht von 10000 bis 100000, besonders bevorzugt mit einem MW von 20000 bis 60000, beispielsweise Na-Caseinat der Fa. Lacto Bretagne Associés S.A.
35 (Frankreich) mit einem MW von ca. 38000.

Einzelheiten zum eingesetzten Casein/Caseinat finden sich u.a. in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6th Edition, 1998 Electronic Release, Chapter 11.1., Wiley-VCH, Weinheim, Germany
40 sowie in CD Römpf Chemie Lexikon-Version 1.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995 und der darin zitierten Literatur.

Zur Erhöhung der mechanischen Stabilität des Endproduktes ist es zweckmäßig, dem Kolloid einen Weichmacher zuzusetzen, wie Zucker
45 oder Zuckeralkohole, z.B. Saccharose, Glucose, Lactose, Invertzucker, Sorbit, Mannit oder Glycerin.

Das Verhältnis Schutzkolloid und Weichmacher zu Xanthophyll-Lösung wird im allgemeinen so gewählt, daß ein Endprodukt erhalten wird, das zwischen 0,5 und 30 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 25 Gew.-%, besonders bevorzugt 10 bis 23 Gew.-% Xanthophyll, 10 bis 70 Gew.-% eines Schutzkolloids, 10 bis 70 Gew.-% eines Weichmachers, alle Prozentangaben bezogen auf die Trockenmasse des Pulvers, sowie gegebenenfalls geringe Mengen eines Stabilisators enthält.

10 Die Xanthophylle, die bei der Durchführung der Erfindung eingesetzt werden können, sind die bekannten, natürlichen oder synthetischen zugänglichen Verbindungen Astaxanthin, Lutein und/oder Zeaxanthin. Als bevorzugt eingesetztes Xanthophyll für das erfindungsgemäße Verfahren ist Astaxanthin zu nennen.

15

Zur Erhöhung der Stabilität des Wirkstoffes gegen oxidativen Abbau ist es vorteilhaft, Stabilisatoren wie α -Tocopherol, t-Butylhydroxy-toluol, t-Butylhydroxyanisol, Ascorbinsäure oder Ethoxyquin zuzusetzen. Sie können entweder der wäßrigen oder der

20 Lösungsmittel-Phase zugesetzt werden, vorzugsweise werden sie jedoch gemeinsam mit den Xanthophyllen in der Lösungsmittel-Phase gelöst.

Unter Umständen kann es auch vorteilhaft sein, zusätzlich in der 25 Lösungsmittel-Phase ein physiologisch zugelassenes Öl wie beispielsweise Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnußöl sowie Ester mittelkettiger pflanzlicher Fettsäuren in einer Konzentration von 0 bis 500 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 300 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 100 Gew.-%, bezogen auf 30 das/die Xanthophyll(e), zu lösen, das dann gemeinsam mit den Wirkstoffen und den genannten Zusatzstoffen beim Mischen mit der wäßrigen Phase extrem feinteilig ausgefällt wird.

Überraschenderweise kann bei der erfindungsgemäßen Verwendung von 35 Casein oder Caseinat als Schutzkolloid auf den Einsatz zusätzlicher Emulgatoren, wie z.B. Ascorbylpalmitat verzichtet werden.

Darüberhinaus wurde gefunden, daß man kolloidal stabile und nicht vernetzende nanopartikuläre Wirkstoffdispersionen von Xantho- 40 phyllen erhält, deren Viskositätsverhalten annähernd denen von Newtonschen Flüssigkeiten entspricht. Derartige Flüssigkeiten zeichnen sich dadurch aus, daß deren durch die Newtonsche Gleichung $\tau = h \cdot D$ definierter Fließwiderstand bei gegebener Temperatur eine Stoffkonstante ist (τ = Schubspannung, D = Schergefälle, h = 45 dynamische Viskosität). Die graphische Darstellung des Fließverhaltens newtonscher Flüssigkeiten ergibt bei gegebener Temperatur annähernd eine Gerade. Insbesondere ändert sich die Viskosität

der Wirkstoffdispersion bei 40°C und bei 60°C Scherbereich zwischen 10^{-1} sec^{-1} und 10^{+2} sec^{-1} um weniger $\pm 50 \%$.

Die Vorteile dieses annähernd newtonschen Viskositätsverhaltens
5 liegen u.a. darin, daß sich die Wirkstoffdispersionen, insbesondere nach der Aufkonzentrierung leichter Pumpen lassen, als dies bei strukturviskosen Dispersionen der Fall ist. Beim Sprühtrocknen haben die annähernd newtonschen Wirkstoffdispersionen außerdem den Vorteil, daß sich die Parameter des Sprühkopfes leichter
10 optimieren lassen und daß sich diese Dispersionen im Sprühkopf unkritischer verhalten.

Ferner konnte beobachtet werden, daß mit dem Verfahren die Zusammenlagerung der Xanthophylle zu H-Aggregaten vermieden wird.

15

Die Aggregation von Carotinoiden ist ein in der Literatur bereits bekanntes und in zahlreichen Publikationen beschriebenes Phänomen [P. Song, T.A. Moore, Photochemistry and Photobiology, 19, 435-441 (1974); A.V. Ruban, P. Horton, A.J. Young, J. Photo-
20 chem. Photobiol. B: Biol., 21, 229-234 (1993); V.R. Salares, N.M. Young, P.R. Carey, H.J. Bernstein, Journal of Raman Spectroscopy, 6(6), 282-288 (1977)].

Carotinoid-Aggregate können beispielsweise dadurch erzeugt
25 werden, daß man eine Lösung eines Carotinoids in einem wasser-mischbaren, organischen Lösungsmittel wie z.B. Isopropanol, Ethanol, Aceton oder Tetrahydrofuran mit Wasser vermischt.

So können, wie in der oben genannten Literatur beschrieben, bei
30 Wahl der richtigen Mengenverhältnisse von Wasser und organischem Lösungsmittel entweder sogenannte H- oder J-Aggregate erzeugt werden.

Unter H-Aggregaten versteht man eine "kartenspielähnliche"
35 Stapelung der Polyenkett (card-stack aggregate), die sich im UV/Vis-Spektrum durch das Auftreten einer neuen, im Vergleich zur Absorption der monomer vorliegenden Formen hypsochrom verschobenen Bande im Bereich zwischen 320 und 400 nm charakterisieren läßt. J-Aggregate dagegen stellen entweder eine lineare
40 Kopf-Schwanz Verknüpfung (head-tail aggregates) der Polyene dar oder sie sind fischgrätenartig angeordnet (herringbone aggregates). Beide Anordnungen bewirken eine bathochrome Verschiebung der UV-Absorption der Polyene.

45 Fütterungsversuche an Forellen haben gezeigt, daß H-Aggregate von Xanthophyllen, insbesondere die H-Aggregate von Astaxanthin eine schlechtere Bioverfügbarkeit aufweisen als die entsprechenden

J-Aggregate, es sich als ein weiterer Vorteil der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Dispersionen bzw. Trockenpulver darstellt.

- 5 Je nach Menge des verwendeten Caseins oder Caseinats erhält man eine tiefgefärbte viskose Flüssigkeit. Die Entfernung des Lösungsmittels kann beispielsweise durch Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel oder, je nach Siedepunkt in an sich bekannter Weise, z.B. durch Destillation, gegebenenfalls
10 unter vermindertem Druck, erfolgen. In diesem Fall hat es sich als zweckmäßig und möglich erwiesen, das bei Verwendung von Isopropanol erhaltene Azeotrop ohne Wasserentfernung unmittelbar als Lösungsmittel einzusetzen. Vorzugsweise erfolgt die Lösungsmittelabtrennung jedoch gemeinsam mit der Entfernung des Wassers
15 durch Sprühtrocknung oder Sprühgranulation.

Die Erfindung betrifft somit auch stabile, wäßrige Dispersionen sowie stabile wasserdispergierbare Trockenpulver von Xanthophyllen, aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Lutein und
20 Zeaxanthin, die nach dem oben beschriebenen Verfahren erhältlich sind.

Man erhält ein stabiles Trockenpulver, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es von einem Casein, Caseinat oder Mischungen davon als
25 Schutzkolloid umhüllt ist. Dieses Trockenpulver kann erneut in Wasser unter Erzielung einer gleichmäßigen Feinverteilung des Wirkstoffes im Korngrößenbereich kleiner 1 µm gelöst werden. Im photochemischen Stabilitätstest erweist sich das so erhaltene Wirkstoff-Hydrosol trotz der Feinverteilung als außerordentlich
30 stabil.

Sowohl in der wäßrigen Xanthophyll-Dispersion, als auch im daraus hergestellten Trockenpulver weist der enthaltene Wirkstoff einen, anhand von Röntgenbeugungsdiagrammen ermittelten, amorphen Anteil
35 zwischen 70 und 100 %, bevorzugt zwischen 90 und 100 % auf. Ferner beträgt der all-trans Isomergehalt der Xanthophylle mindestens 50 %, bevorzugt 70 %.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen eignen sich hervorragend als
40 Lebens- und Futtermittelfarbstoff sowie als Zusatz zu Pharmazeutika. Typische Einsatzgebiete im Futtermittelbereich sind beispielsweise die Fischpigmentierung in der Aquakultur sowie die Eidotter- und Broilerhautpigmentierung in der Geflügelzucht.

45 In dem nachfolgenden Beispiel wird die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens näher erläutert.

Beispiel 1

In einer beheizbaren Vorlage wurden bei einer Temperatur von 30°C 40 g Astaxanthin in 294 g Isopropanol/Wasser (88/12, w/w) suspendiert. Diese Suspension wurde in einer Mischkammer bei einer Mischungstemperatur von 170°C mit 536 g Isopropanol/Wasser (88/12, w/w) bei einer Verweilzeit von 0,2 Sekunden gemischt. Nach der genannten Verweilzeit trat die entstandene molekular-disperse Astaxanthin-Lösung unmittelbar anschließend in eine weitere Mischkammer ein, in der unter einem Mischungswinkel von 90° über eine Hochdruckpumpe 10,4 kg einer auf pH 9 eingestellten, wäßrigen Na-Caseinatlösung, die neben 108 g Caseinat 36 g Saccharose enthielt, zugemischt wurden, wobei das Astaxanthin in kolloiddisperser Form mit einer mittleren Teilchengröße von 144 nm bei einer Temperatur von 45°C ausfiel.

Anschließend wurde die Dispersion aufkonzentriert und in an sich bekannter Weise in ein freifließendes 22%iges Astaxanthin-Trockenpulver mit einer mittleren Teilchengröße von 129 nm überführt. Das Trockenpulver löste sich in Wasser wiederum unter Bildung einer klaren, rot gefärbten Dispersion, wobei die Farbstärke der Re-Dispersion lediglich um ca. 10 %, bezogen auf die ursprüngliche Dispersion, abnahm.

25

30

35

40

45

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer stabilen, wäßrigen Dispersion
5 oder eines stabilen wasserdispergierbaren Trockenpulvers von Xanthophyllen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Lutein und Zeaxanthin, durch
 - 10 a) Lösen eines oder mehrerer der Xanthophylle, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Lutein und Zeaxanthin, in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei
15 Temperaturen größer 30°C,
 - 20 b) Mischen dieser Lösung mit einer wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids, wobei die Lösungsmittelkomponente in die wäßrige Phase überführt wird und die hydrophobe Phase des Xanthophylls als nanodisperse Phase entsteht
25 c) und gegebenenfalls Überführung der gebildeten Dispersion in ein wasserdispergierbares Trockenpulvers durch Abtrennung des Lösungsmittels und des Wassers und Trocknung, gegebenenfalls in Gegenwart eines Überzugs-
materials,
dadurch gekennzeichnet, daß man als Schutzkolloid im Verfahrensschritt b) Casein oder ein Caseinat verwendet.
 - 30 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man im Verfahrensschritt a) zusätzlich zum Xanthophyll ein eßbares Öl verwendet.
 3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man keinen zusätzlichen Emulgator verwendet.
 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Bildung von H-Aggregaten der Xanthophylle vermeidet.
 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Xanthophyll Astaxanthin verwendet.

10

6. Stabile, wäßrige Dispersionen von Xanthophyllen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Lutein und Zeaxanthin, erhältlich nach einem Verfahren, definiert gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4.

5

7. Stabile, wäßrige Dispersionen von Xanthophyllen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das enthaltene Xanthophyll einen amorphen Anteil zwischen 70 und 100% aufweist.

10

8. Stabile, wäßrige Dispersionen von Xanthophyllen nach einem der Ansprüche 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß das enthaltene Xanthophyll einen all-trans Isomerengehalt von mindestens 50% aufweist.

15

9. Stabile, wäßrige Dispersionen von Xanthophyllen nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Viskositätsverhalten von Newtonschen Flüssigkeiten aufweisen.

- 20 10. Stabile, wäßrige Dispersionen von Xanthophyllen nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Dispersionen von Astaxanthin handelt.

- 25 11. Stabile, wasserdispergierbare Trockenpulver von Xanthophyllen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Lutein und Zeaxanthin, erhältlich nach einem Verfahren, definiert gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4.

- 30 12. Stabile, wasserdispergierbare Trockenpulver von Xanthophyllen, nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Trockenpulver von Astaxanthin handelt.

- 35 13. Verwendung der stabilen, wäßrigen Dispersionen und/oder stabilen wasserdispergierbaren Trockenpulver von Xanthophyllen, definiert gemäß einem der Ansprüche 6 bis 12, als Zusatz zu Lebensmitteln, Pharmazeutika und/oder Tierfuttermitteln.

40

45

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C09B61/00 A21/275

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C09B A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 196 51 681 A (BASF AG) 18 June 1998 (1998-06-18) cited in the application the whole document	1-13
Y	GB 918 399 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) page 1, line 79 -page 2, line 19 page 3, line 34 - line 53; example 17	1-13
Y	EP 0 065 193 A (BASF AG) 24 November 1982 (1982-11-24) cited in the application page 4, line 4 -page 5, line 35	1-13
A	EP 0 278 284 A (BASF AG) 17 August 1988 (1988-08-17) abstract column 5, line 30 - line 35	1,2,4-13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 2000

Date of mailing of the international search report

21/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dauksch, H

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19651681	A	18-06-1998	AU 5559698 A	03-07-1998
			CN 1239977 A	29-12-1999
			WO 9826008 A	18-06-1998
			EP 0944675 A	29-09-1999
			NO 992874 A	11-06-1999
GB 918399	A		NONE	
EP 0065193	A	24-11-1982	DE 3119383 A	02-12-1982
			AT 16814 T	15-12-1985
			AU 553623 B	24-07-1986
			AU 8372582 A	18-11-1982
			CA 1202809 A	08-04-1986
			DE 3267761 D	16-01-1986
			DK 216082 A,B,	16-11-1982
			DK 334188 A,B,	17-06-1988
			IL 65707 A	31-03-1985
			JP 1670100 C	12-06-1992
			JP 3035347 B	27-05-1991
			JP 57195161 A	30-11-1982
			US 4522743 A	11-06-1985
EP 0278284	A	17-08-1988	DE 3702030 A	04-08-1988
			AT 63752 T	15-06-1991
			AU 599196 B	12-07-1990
			AU 1070888 A	28-07-1988
			CA 1330270 A	21-06-1994
			DE 3862872 D	27-06-1991
			GR 3002493 T	30-12-1992
			IL 85084 A	21-06-1992
			JP 2620277 B	11-06-1997
			JP 63196242 A	15-08-1988

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGS- GEGENSTANDES
IPK 7 C09B61/00 1/275

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C09B A23L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 196 51 681 A (BASF AG) 18. Juni 1998 (1998-06-18) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-13
Y	GB 918 399 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) Seite 1, Zeile 79 -Seite 2, Zeile 19 Seite 3, Zeile 34 - Zeile 53; Beispiel 17 ---	1-13
Y	EP 0 065 193 A (BASF AG) 24. November 1982 (1982-11-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeile 4 -Seite 5, Zeile 35 ---	1-13
A	EP 0 278 284 A (BASF AG) 17. August 1988 (1988-08-17) Zusammenfassung Spalte 5, Zeile 30 - Zeile 35 -----	1,2,4-13

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. August 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/08/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Dauksch, H

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19651681 A	18-06-1998	AU 5559698 A CN 1239977 A WO 9826008 A EP 0944675 A NO 992874 A	03-07-1998 29-12-1999 18-06-1998 29-09-1999 11-06-1999
GB 918399 A		KEINE	
EP 0065193 A	24-11-1982	DE 3119383 A AT 16814 T AU 553623 B AU 8372582 A CA 1202809 A DE 3267761 D DK 216082 A,B, DK 334188 A,B, IL 65707 A JP 1670100 C JP 3035347 B JP 57195161 A US 4522743 A	02-12-1982 15-12-1985 24-07-1986 18-11-1982 08-04-1986 16-01-1986 16-11-1982 17-06-1988 31-03-1985 12-06-1992 27-05-1991 30-11-1982 11-06-1985
EP 0278284 A	17-08-1988	DE 3702030 A AT 63752 T AU 599196 B AU 1070888 A CA 1330270 A DE 3862872 D GR 3002493 T IL 85084 A JP 2620277 B JP 63196242 A	04-08-1988 15-06-1991 12-07-1990 28-07-1988 21-06-1994 27-06-1991 30-12-1992 21-06-1992 11-06-1997 15-08-1988